Detta dokument är den godkända produktinformationen för LysaKare. De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMEA/H/C/004541/II/0018 + 0019) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lysakare>

**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvätska, lösning

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En 1 000 ml-påse innehåller 25 g L‑argininhydroklorid och 25 g L‑lysinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning, utan synliga partiklar.

pH: 5,1 till 6,1

Osmolalitet: 420 till 480 mOsm/kg

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

LysaKare är avsett för att minska renal strålningsexponering under peptidreceptor-radionuklidterapi (PRRT) med lutetium(177Lu)oxodotreotid hos vuxna.

**4.2 Dosering och administreringsväg**

LysaKare är avsett för administrering med PRRT med lutetium(177Lu)oxodotreotid. Den ska därför endast administreras av en vårdgivare med erfarenhet av användning av PRRT.

Dosering

*Vuxna*

Rekommenderad behandlingsregim hos vuxna består av infusion av en hel påse LysaKare tillsammans med infusion av lutetium(177Lu)oxodotreotid, även hos patienter som behöver en reducerad PRRT-dos.

*Antiemetika*

Premedicinering med ett antiemetikum 30 minuter innan LysaKare-infusionen startar rekommenderas för att minska incidensen av illamående och kräkningar. Vid kraftigt illamående eller kräkningar under infusionen av LysaKare trots administrering av ett förebyggande antiemetikum, kan ett antiemetikum av en annan farmakologisk klass administreras.

Se den fullständiga förskrivningsinformationen för det antiemetiska läkemedlet för administreringsinstruktioner.

*Särskilda populationer*

*Äldre*

Det finns endast begränsade data om användning av LysaKare i åldern 65 år eller äldre.

Äldre patienter är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iakttas vid fastställande av lämplighet baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt leverfunktion*

Användningen av arginin och lysin har inte studerats specifikt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njurfunktion*

På grund av risken för kliniska komplikationer i samband med volymbelastning och en ökning av kalium i serum i samband med användning av LysaKare ska detta läkemedel inte ges till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min).

Försiktighet ska iakttas med LysaKare-användning till patienter med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min, på grund av en potentiell ökad risk för övergående hyperkalemi hos dessa patienter. Den farmakokinetiska profilen och säkerheten för lutetium(177Lu)oxodotreotid hos patienter med allvarlig njursjukdom vid baseline (kreatininclearance < 30 ml/min beräknat med Cockcroft-Gault-formeln) eller njursjukdom i slutstadiet har inte studerats. Behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid hos patienter med njursvikt med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad. Behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid hos patienter med kreatininclearance < 40 ml/min (beräknat med Cockcroft Gault-formeln) rekommenderas inte. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance ≥ 40 ml/min vid baseline och en noggrann nytta-riskbedömning ska därför alltid vägas in. Denna ska inkludera övervägande för en ökad risk för övergående hyperkalemi hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för LysaKare för barn under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intravenös användning.

I syfte att uppnå bästa möjliga skydd för njurarna ska LysaKare administreras som en 4-timmarsinfusion (250 ml/timme) som påbörjas 30 minuter före administrering av lutetium(177Lu)oxodotreotid.

Infusion av LysaKare och lutetium(177Lu)oxodotreotid genom en separat venös infart i var och en av patientens armar är den metod som är att föredra. Om två intravenösa infarter inte är möjliga på grund av dålig åtkomst av vener eller andra lokala rikttlinjer/ klinisk praxis kan LysaKare och lutetium(177Lu)oxodotreotid infuseras genom samma infart via en trevägskran, med hänsyn till flödeshastighet och upprätthållande av den venösa infarten. Dosen av aminosyralösningen bör inte minskas även om en minskad dos av lutetium(177Lu)oxodotreotid administreras.

**4.3 Kontraindikationer**

* Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
* Preexisterande kliniskt signifikant hyperkalemi om inte adekvat korrigering gjorts innan infusionen med LysaKare påbörjas (se avsnitt 4.4).

**4.4 Varningar och försiktighet**

Hyperkalemi

En övergående ökning av serumkaliumnivåer förekommer hos de flesta patienter som får LysaKare, där de högsta serumkaliumvärdena uppnås cirka 4 till 5 timmar efter infusionsstart och vanligtvis återgår till normala nivåer inom 24 timmar efter start av infusionen av aminosyralösningen. Sådana ökningar är i allmänhet milda och övergående. Patienter med minskat kreatininclearance kan löpa ökad risk för övergående hyperkalemi (se ”Nedsatt njurfunktion” i avsnitt 4.4).

Serumkaliumnivåer måste testas före varje administrering av LysaKare. Om hyperkalemi fastställs ska anamnes på hyperkalemi och samtidiga läkemedel kontrolleras. Hyperkalemi måste korrigeras i enlighet med detta innan infusionen påbörjas (se avsnitten 4.3 och 5.1).

I fall av kliniskt signifikant hyperkalemi måste patienterna testas igen före LysaKare-infusion för att bekräfta att den tidigare konstaterade hyperkalemin har korrigerats (se avsnitt 5.1). Patienterna ska övervakas noga med avseende på tecken och symtom på hyperkalemi, till exempel dyspné, svaghet, domningar, bröstsmärta och hjärtmanifestationer (konduktionsstörningar och hjärtarytmier). Ett elektrokardiogram (EKG) bör tas innan patienten skrivs ut.

Vitala tecken övervakas under infusionen oavsett serumkaliumnivåer vid baseline. Patienter ska uppmanas att upprätthålla vätskebalansen genom att dricka mycket (te.x 1 glas vatten varje timme) och att kissa ofta före, samma dag som- och dagen efter administrering för att underlätta eliminering av för höga mängder serumkalium.

Om symtom på hyperkalemi utvecklas under LysaKare-infusion måste lämpliga korrigerande åtgärder vidtas. Vid svår hyperkalemi ska utsättning av LysaKare-infusion övervägas, där hänsyn tas till nyttan med skydd för njurarna vägd mot risken för hyperkalemi.

Nedsatt njurfunktion

Användning av arginin och lysin har inte särskilt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Arginin och lysin utsöndras och reabsorberas i stor utsträckning av njurarna och effekten med vilken de minskar strålningsexponeringen beror på detta. På grund av risken för kliniska komplikationer i samband med volymbelastning och en ökning i kalium i serum i samband med användning av LysaKare ska detta läkemedel inte ges till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min). Njurfunktion (kreatinin och kreatininclearance) ska testas före varje administrering.

Försiktighet ska iakttas med LysaKare-användning till patienter med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min, på grund av potentiell ökad risk för övergående hyperkalemi hos dessa patienter. Den farmakokinetiska profilen och säkerheten för lutetium(177Lu)oxodotreotid hos patienter med allvarlig njursjukdom vid baseline (kreatininclearance < 30 ml/min beräknat med Cockcroft-Gault-formeln) eller njursjukdom i slutstadiet har inte studerats. Behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid hos patienter med njursvikt med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad. Behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid hos patienter med kreatininclearance < 40 ml/min (beräknat med Cockcroft Gault-formeln) rekommenderas inte. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance ≥ 40 ml/min vid baseline. och en noggrann nytta-riskbedömning ska därför alltid vägas in. Denna ska inkludera övervägande för en ökad risk för övergående hyperkalemi hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Användning av arginin och lysin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Leverfunktion (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], albumin, bilirubin ska testas före varje administrering.

Försiktighet ska iakttas med LysaKare-användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och i händelse av antingen total bilirubinemi > 3 gånger övre normalvärdet eller en kombination av albuminemi < 30 g/l och internationell normaliserad kvot (INR) > 1,5 under behandling. Behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid rekommenderas inte under dessa förhållanden.

Hjärtsvikt

På grund av risken för kliniska komplikationer i samband med volymbelastning ska försiktighet iakttas vid användning av arginin och lysin hos patienter med allvarlig hjärtsvikt definierad som klass III eller IV enligt New York Heart Association (NYHA) -klassificeringen.

Behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid rekommenderas inte till patienter med allvarlig hjärtsvikt, definierad som klass III eller IV enligt NYHA. En noggrann nytta-riskbedömning ska därför alltid genomföras, med hänsyn till LysaKare- lösningens volym och osmolalitet.

Metabol acidos

Metabol acidos har observerats med komplexa aminosyralösningar administrerade som del av protokoll med total parenteral nutrition (TPN). En förändrad syra-basbalans ändrar balansen av extracellulärt‑intracellulärt kalium och utvecklingen av acidos kan stå i samband med snabba kaliumstegringar i plasma. Metabol acidos observerades också med LysaKare endast baserat på laboratorieparametrar, vilka vanligtvis försvann inom 24 timmar efter administrering och utan kliniska symtom.

Läs även avsnitt 4.4 i produktresumén till lutetium(177Lu)oxodotreotid om ytterligare varningar särskilda för behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid, eftersom LysaKare administreras med lutetium(177Lu)oxodotreotid.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner med andra läkemedel förväntas eftersom det inte finns någon information om att andra läkemedel reabsorberas med samma renala reabsorptionsmekanism.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor

Det finns ingen relevant användning av detta läkemedel hos fertila kvinnor (se avsnitt 4.1).

Preventivmedel hos män och kvinnor

Inga djurstudier av utvecklingstoxicitet har utförts med LysaKare. Eftersom LysaKare används tillsammans med lutetium(177Lu)oxodotreotid, bör fertila män och kvinnor rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid. Se även avsnitt 4.6 i produktresumén för lutetium(177Lu)oxodotreotid för ytterligare vägledning specifik för behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid

Graviditet

Det finns inga data om användning av arginin och lysin hos gravida kvinnor.

Det finns ingen relevant användning av detta läkemedel hos gravida kvinnor. LysaKare används tillsammans med lutetium(177Lu)oxodotreotid, som är kontraindicerad under etablerad eller misstänkt graviditet och när graviditet inte har uteslutits på grund av risken förknippad med joniserande strålning. Se även avsnitt 4.6 i produktresumén för lutetium(177Lu)oxodotreotid för ytterligare vägledning som är specifik för behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid.

Inga studier på reproduktionsfunktionen hos djur har utförts (se avsnitt 5.3).

Amning

Arginin och lysin, naturligt förekommande aminosyror, utsöndras i bröstmjölk, men effekter på det nyfödda barnet/spädbarnet är osannolika. Amning ska undvikas under behandling med (177Lu)oxodotreotid.

Fertilitet

Det finns inga data om effekter av arginin och lysin på fertilitet.

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

LysaKare har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det finns endast begränsade data om säkerhetsprofilen för arginin och lysin infusionsvätska, lösning utan samtidig administrering av PRRT (se avsnitt 5.1), vilket även omfattar användning av antiemetisk premedicinering och ofta samtidig användning av kortverkande somatostatinanaloger.

De huvudsakliga biverkningarna som främst relaterar till aminosyralösningen är illamående (cirka 25 %), kräkningar (cirka 10 %) och hyperkalemi. Biverkningarna är mestadels lindriga till måttliga.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som listas nedan har identifierats i publikationer av studier som involverar aminosyralösningar som hade samma sammansättning som LysaKare vad gäller aminosyrainnehåll. Dessa studier omfattade över 900 patienter som fått mer än 2 500 doser arginin och lysin under PRRT med olika radioaktivt märkta somatostatinanaloger.

Biverkningarna listas efter frekvens enligt MedDRA-systemet för klassificering av organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1 Biverkningar**

|  |  |
| --- | --- |
| **Biverkning** | **Frekvenskategori** |
| **Metabolism och nutrition** | |
| Hyperkalemi | Ingen känd frekvens |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | |
| Yrsel | Ingen känd frekvens |
| Huvudvärk | Ingen känd frekvens |
| **Blodkärl** | |
| Värmevallningar | Ingen känd frekvens |
| **Magtarmkanalen** | |
| Illamående | Mycket vanliga |
| Kräkningar | Mycket vanliga |
| Buksmärta | Ingen känd frekvens |

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Överdosering**

I händelse av övervätskning eller för stor volym lösta ämnen ska eliminering främjas genom forcerad diures och täta blåstömningar.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga, medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V03AF11

Verkningsmekanism

Arginin och lysin genomgår glomerulär filtration och påverkar, via konkurrens, njurreabsorption av lutetium(177Lu)oxodotreotid, vilket minskar strålningsdosen till njuren.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för arginin och lysin är baserade på publicerad litteratur av studier i vilka lösningar med likadant arginin- och lysininnehåll som LysaKare användes.

De toxiciteter som observeras efter administrering av PRRT är direkt orsakade av absorberad strålning-absorberad dos till organ. Njurarna är de kritiska organen för lutetium(177Lu)oxodotreotid-toxicitet och dosbegränsande om inte aminosyror administreras för att minska renalt upptag och retention.

En dosimetristudie i vilken 6 patienter ingick visade att en aminosyralösning innehållande 2,5 % lysin­arginin minskade renal strålningsexponering med cirka 47 % jämfört med ingen behandling, utan någon effekt på tumörupptag av lutetium(177Lu)oxodotreotid. Denna minskning i renal strålningsexponering minskar risken för strålningsinducerad njurskada.

Baserat på en publikation av den mest omfattande studien i vilken samma mängder arginin och lysin som i LysaKare användes var den genomsnittliga njurabsorberade dosen, fastställd med hjälp av planardosimetri, 20,1±4.9 Gy, vilket är lägre än det fastställda värdet varvid njurtoxiciteter uppträder på 23 Gy.

En öppen multicenterstudie i fas IV genomfördes för att utvärdera effekten av LysaKare på kaliumkoncentrationen i serum och för att karakterisera säkerhetsprofilen. Totalt 41 patienter med somatostatinreceptor (SSTR)-positiva gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), som var berättigade till behandling med lutetium(177Lu)oxodotreotid, fick LysaKare utan PRRT. Det primära effektmåttet var att utvärdera kaliumnivåerna i serum efter administrering av LysaKare vid 2, 4, 6, 8, 12 och 24 timmar. Hos 25 patienter som var utvärderingsbara för primär analys var den genomsnittliga (med standardavvikelse, SD) serumkaliumnivån före dosen 4,33 (0,39) mmol/l och nådde en topp på 4,92 (0,65) mmol/l 4 timmar efter dosen med en genomsnittlig absolut förändring (SD) på 0,60 (0,67) mmol/l, för att sedan gradvis återgå till ungefär samma nivå efter 24 timmar som före dosen med en genomsnittlig serumkaliumnivå på 4,40 (0,39) mmol/l och en genomsnittlig absolut förändring av serumkalium på 0,07 (0,39) mmol/l (figur 1). Medelvärdet (SD) för den högsta förändringen av serumkalium var 0,82 (0,617) mmol/l (intervall: -0,6 till 2,6 mmol/l). Mediantiden (intervallet) till högsta förändring av serumkalium var 4,3 timmar (2 till 24 timmar).

**Figur 1 Koncentrations-tidsmedelvärden (SD) för serum****kaliumnivåer**

Serumkalium (mmol/L)



5,5

5,0

4,5

4,0

0

2

4

6

8

12

24

Tid (timmar)



Aritmetiskt medelvärde

Median

Alla patienter

Alla patienter

Inga allvarliga biverkningar som ledde till avbrytande eller utsättning av behandlingen rapporterades under denna studie. Sammantaget överensstämmer säkerhetsprofilen för LysaKare med den nuvarande säkerhetsprofil som presenterats baserat på litteratur och klinisk praxis.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Arginin och lysin är naturligt förekommande aminosyror som följer fysiologiska farmakokinetiska steg och biokemiska processer efter infusion.

Absorption

LysaKare är avsedd för intravenös användning och har därmed en biotillgänglighet på 100 %.

Distribution

Tillfälligt förhöjt arginin och lysin i plasma observeras efter intravenös administrering, varpå de i hög grad vattenlösliga aminosyrorna snabbt distribueras i vävnader och kroppsvätskor.

Metabolism

Liksom andra naturligt förekommande aminosyror fungerar arginin och lysin som byggstenar i proteinanabolism och som prekursorer till flera andra produkter, inklusive kväveoxid, urinämne, kreatinin och acetyl-koenzym A.

Eliminering

Arginin och lysin distribueras snabbt. Baserat på en studie med 30 g arginin via infusion under 30 minuter följer eliminering av aminosyror från plasma en åtminstone bifasisk eller trifasisk minskning, med nivåer återgående till baseline-nivåer inom 6 timmar efter dosering. Initialt snabbt clearance sker via glomerulär filtration i njuren under de första 90 minuterna efter infusion. Återstående aminosyra avlägsnas genom icke-renalt clearance.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga avseende användning av arginin och lysin i samma dos som i LysaKare för samma indikation hos pediatriska patienter.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga icke-kliniska studier har genomförts med LysaKare.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor

**6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

**6.3 Hållbarhet**

2 år.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Infusionspåse tillverkad av polyvinylklorid (PVC) innehållande 1 000 ml lösning, med ett omslag av polyetenpolyamin/aluminiumfolie.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Endast avsett för engångsbruk.

Ta inte ut enheten ur omslaget förrän allt är klart för användning.

Använd inte om omslaget har öppnats eller är skadat. Omslaget är en fuktbarriär.

Återanslut inte delvis använda påsar.

LysaKare får inte spädas.

Använd inte lösning som är grumlig eller som har utfällningar. Detta kan tyda på att läkemedlet är instabilt eller att lösningen har kontaminerats.

När behållaren har öppnats ska innehållet användas omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1381/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2019

Datum för senaste förnyelsen: 25 april 2024

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAGA II**

1. **TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
2. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
3. **ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
4. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
5. **TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Frankrike

1. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

1. **ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

1. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

* **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

* på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
* när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

**A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Polyetenpolyamin/aluminiumfolie**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvätska, lösning

L‑argininhydroklorid/ L‑lysinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje påse á 1 000 ml innehåller 25 g L‑argininhydroklorid och 25 g L‑lysinhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämne: vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning

1 000 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta inte ut ur omslaget förrän allt är klart för användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Återanslut inte delvis använda påsar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1381/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Infusionspåse av polyvinylklorid (PCV)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvätska, lösning

L‑argininhydroklorid/ L‑lysinhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje påse á 1 000 ml innehåller 25 g L‑argininhydroklorid och 25 g L‑lysinhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämne: vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning

1 000 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta inte ut ur omslaget förrän allt är klart för användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Återanslut inte delvis använda påsar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1381/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**B. BIPACKSEDEL**

**Bipacksedel: Information till patienten**

**LysaKare 25 g/25 g infusionsvätska, lösning**

L‑argininhydroklorid/ L‑lysinhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig**

1. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
2. Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
3. Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad LysaKare är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du ges LysaKare

3. Hur LysaKare ges

4. Eventuella biverkningar

5. Hur LysaKare ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad LysaKare är och vad det används för**

**Vad LysaKare är**

LysaKare innehåller de aktiva substanserna arginin och lysin, två olika aminosyror. Det tillhör en grupp läkemedel som används för att minska biverkningar av cancerläkemedel.

**Vad LysaKare används för**

LysaKare används för vuxna patienter för att skydda njurarna från onödig strålning under behandling med Lutathera (lutetium(177Lu)oxodotreotid), ett radioaktivt läkemedel som används vid behandling av vissa tumörer.

**2. Vad du behöver veta innan du ges LysaKare**

Följ alltid läkarens anvisningar noga. Eftersom du får en annan behandling, Lutathera, tillsammans med LysaKare ska du **både läsa bipacksedeln till Lutathera och den här bipacksedeln noga**.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, sjuksköterska, eller apotekspersonal.

**LysaKare får inte användas**

- om du är allergisk mot arginin, lysin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

- om du har höga nivåer av kalium i blodet (hyperkalemi).

**Varningar och försiktighet**

Om något av detta gäller dig, tala om för din läkare innan du får LysaKare:

* om du har svullna fötter och fotleder, för mycket urin eller inte tillräckligt med urin, klåda eller svårt att andas (tecken och symtom på kronisk njursjukdom).
* om du har klåda, gul hud eller gulaktiga ögonvitor, illamående eller kräkningar, trötthet, aptitlöshet, smärta i övre högra delen av magtrakten (buken), mörk eller brun urin, eller om du blöder eller får blåmärken lättare än normalt (tecken och symtom på leversjukdom).
* om du upplever andfåddhet, andningssvårigheter när du ligger ner och svullnad av fötter eller ben (tecken och symtom på hjärtsvikt).

Tala omedelbart om för din läkare om du får något av dessa symtom under behandling med LysaKare:

* om du känner dig trött, aptitlös, märker förändringar i dina hjärtslag och/eller har svårt att tänka klart (tecken och symtom på metabol acidos).
* om du upplever andfåddhet, svaghet, domningar, bröstsmärta, hjärtklappning och/eller onormal hjärtrytm (tecken och symtom på höga kaliumnivåer i blodet (hyperkalemi)).

Följ din läkares råd om hur mycket du ska dricka på behandlingsdagen så att du inte blir uttorkad.

Om du är 65 år eller äldre är det mer troligt att du har njurproblem, och din läkare kommer att avgöra om du kan få behandling med LysaKare baserat på blodprovsresultaten.

Övervakning före och under din behandling med LysaKare

Din läkare kommer att be dig ta ett första blodprov för att kontrollera om du är lämplig att få denna behandling och sedan regelbundna blodprover under behandlingen för att upptäcka eventuella biverkningar så tidigt som möjligt. Om det behövs kommer ditt hjärtas elektriska aktivitet också att kontrolleras med ett test som kallas ett elektrokardiogram (EKG). Baserat på resultaten kan din läkare besluta att avbryta behandlingen.

Läkaren kommer att ta blodprov för att kontrollera dina kaliumnivåer och justera för höga värden innan infusionen påbörjas. Läkaren kommer också att kontrollera din njurfunktion och din leverfunktion innan infusionen påbörjas. Läs bipacksedeln till Lutathera för information om andra tester som måste genomföras före behandlingen.

**Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte är känd i denna åldersgrupp.

**Andra läkemedel och LysaKare**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

**Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Lutathera får inte användas av gravida kvinnor eftersom strålning är farligt för det ofödda barnet. Amning måste undvikas under behandling med Lutathera.

**Körförmåga och användning av maskiner**

LysaKare förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

**3. Hur LysaKare ges**

Rekommenderad dos LysaKare lösning är 1 l (1 000 ml). Hela LysaKare-dosen ska ges, oavsett eventuella dosjusteringar av Lutathera.

LysaKare ges som en infusion (ett dropp) i en ven. Infusionen av LysaKare kommer att påbörjas 30 minuter innan du får Lutathera och kommer att fortsätta i 4 timmar.

Patienter som får aminosyrainfusioner upplever ofta illamående och kräkningar. Du kommer därför att få mediciner för att förhindra illamående och kräkningar 30 minuter före LysaKare-infusionen.

**Om du får för stor mängd LysaKare**

LysaKare ges i en kontrollerad klinisk miljö och tillhandahålls i en endospåse. Det är därför osannolikt att du får för stor mängd infusionslösning eftersom läkaren övervakar dig under behandlingen. Vid överdosering kommer du dock få lämplig behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Vissa biverkningar kan vara allvarliga**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

* illamående
* kräkningar

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

* höga kaliumnivåer i blodprover
* buksmärta
* yrsel

**Andra möjliga biverkningar**

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

* huvudvärk
* värmevallningar

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur LysaKare ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Specialistläkaren ansvarar för korrekt förvaring, användning och kassering av detta läkemedel på lämplig plats. Du kommer att få LysaKare i en kontrollerad klinisk miljö.

Följande information är avsedd för sjukvårdsspecialisten som ansvarar för din vård.

Använd inte detta läkemedel:

* om du märker att lösningen är grumlig eller innehåller fällningar.
* om överdraget tidigare har öppnats eller är skadat.
* om infusionspåsen är skadad eller läcker.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

1. Den aktiva substansen är arginin och lysin.

Varje infusionspåse innehåller 25 g L‑argininhydroklorid och 25 g L‑lysinhydroklorid.

1. Övrigt innehållsämne är vatten för injektionsvätska.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvästka, lösning är en klar och färglös lösning fri från synliga partiklar, som levereras i en mjuk engångspåse av plast.

Varje infusionspåse innehåller 1 l LysaKare lösning.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrike

**Tillverkare**

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Sverige AB  Tlf.: +46 8 732 32 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 2730 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Sverige AB  Tlf: +46 8 732 32 00 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  Τηλ: +30 22920 63900  ή  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Novartis Sverige AB  Sími: +46 8 732 32 00 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Sverige AB  Puh/Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Κύπρος**  ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  Τηλ: +30 22920 63900  ή  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu>.